

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Marie Andrée PELLERIN, née LEBLOND

le 18 mars 1937 à Chartres (E&L).

Externe des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le

ETUDE ANATOMO CLINIQUE
DE SEPT OBSERVATIONS DE NEPHROPATHIES
TUBULO INTERSTITIELLES CHRONIQUES
PRIMITIVES IDIOPATHIQUES DE L'ENFANT.

Président :

Mr. JULIEN MARIE,

Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. - 8 RUE DANTE - PARIS V°

ANNÉE 1964

THÈSE

N° —

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Marie Andrée PELLERIN, née LEBLOND

le 18 mars 1937 à Chartres (E&L).

Externe des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le



ETUDE ANATOMO CLINIQUE
DE SEPT OBSERVATIONS DE NEPHROPATHIES
TUBULO INTERSTITIELLES CHRONIQUES
PRIMITIVES IDIOPATHIQUES DE L'ENFANT.

Président :

Mr. JULIEN MARIE,

Professeur

THÈSE

Année 1884

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue par

M. [Name]

Monsieur le Docteur [Name]

le 15 mars 1884 à l'École de Médecine

Examinés par Messieurs les Docteurs

Président et membres du Jury



ETUDE [Title]

ON APUIS OBSERVÉ [Observations]

Y COMME [Results]

PRINCIPALES [Conclusions]

PAR [Author]

[Printer]

1-2-1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR } Gaston CORDIER
2^e ASSESSEUR } Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.)
	{ SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAT (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.)
	{ BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.)
	{ DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
Biologie médicale	{ POLONOVSKI (J.)
Hygiène et médecine préventive	BOURLIÈRE (F.)
Pharmacologie	DEPARIS (M.)
Physiologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physique médicale	PARROT (J.)
	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin LEGER (L.)
	Cochin ABOULKER (P.)
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Pitié CORDIER (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière SIGARD (A.)
	Tenon OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Brca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bouicaud MILLIEZ (P.)
	Broussais LENÈGRE (J.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Lariboisière SÈZE (S. de)
	Pitié DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DEROT (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	DAVID (M.)
Cliniques obstétricales	GARCIN (R.)
	Baudelocque LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes) MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Sémiologie médicale	DOMART (A.)
Sémiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (G.)	Orthopédie	JUDET (R.)
	COUINAUD (C.)		MEARY (R.)
	GILLOT (C.)		POSTEL (M.)
	OLIVIER (G.)		RAMADIER (J.)
	pr. s. ch.		
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
	pr. s. ch.		PIALOUX (P.)
	ABELANET (R.)	Parasitologie	GOLVAN (Y.)
	CHOMETTE (G.)		LAPIERRE (J.)
	GOUYGOU (Ch.), m. conf.		
Anesthésiologie	NEZELOFF (Ch.)	Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.)
	ORCEL (L.)		BINET (J.-P.)
	PAILLAS (J.)		GERBONNET (G.)
	KERN (E.)		CHATELIN (C.-L.)
Bactériologie	VOURCH (G.)		DUBOST (Ch.)
	BARBIER (P.)		DUBOST (Cl.)
	pr. s. ch.		FAUREL (J.)
	CHRISTOL (D.)		FLABEAU (F.)
Biochimie médicale	LE MINOR (L.)		GARBAY (M.)
	TOURNIER (P.)		GARNIER (H.)
	BAULIEU Et. m. conf.		(Cl. de) GAUDART-D'ALLAINES
	BOURILLON (R.)		GERMAIN (A.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	CARTIER (P.)		LATASTE (J.)
	DREYFUS (J.-Cl.)		LOYGUE (J.)
	GONNARD (P.)		MERCADIER (M.)
	KRUH (J.)		NATALI (J.)
	JEROME (H.)		PELLERIN (D.)
			PERROTIN (J.)
			ROBERT (H.)
			THOMERET (G.)
	PLAS (F.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Carcinologie	BOIRON (M.)		
	DENOIX (P.)	Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.)
	MATHE (G.)		BERTHAUX (P.)
	SELIGMANN (M.)		BOIVIN (P.)
Dermato-Syphiligraphie	GIVATTE (J.)		CROSNIER (J.)
	DUPERRAT (B.)		HARTMANN (L.)
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)		LEPER (J.) Pr. s. ch.
	BESSIS (M.)		MAURICE (J.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)		MIKOL (Cl.)
	DAUSSET (J.)		RICHET (G.)
	DUHAMEL (G.)		
	COUJARD (R.), pr. s. ch.	Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.)
Histologie	MAROIS (M.)		BOUVIER (J.)
	RACADOT (J.)		BOUVRAIN (Y.)
Hydrologie	BESANÇON (F.)		BRICAIRE (H.)
	CORNET (A.)		BRISAUD (H.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch.		BROCARD (H.)
	BLANCHER (G.)		BUGE (A.)
	CORRE-HURST (M ^{me} L.)		CATINAT (J.)
	SAPIN-JALOUSTRÉ (H.)		CHRÉTIEN (J.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) Pr. s. ch.		COBLENTZ (B.)
	DUPONT (V.)		CONTAMIN (F.)
Médecine légale	FOURNIER (E.)		COURY (C.)
	GUENIOT (M.)		ÉTIENNE (J.-P.)
Médecine du travail	NADENGUE (A.)		FREZAL (J.)
	ALBAHARY (C.)		FRITEL (D.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)		HENNEQUET (A.)
	LAPRESLE (J.)		HIMBERT (J.)
Neurologie	GRANJON (A.)		HOUSSET (E.)
	HERVET (E.)		LAROCHE (Cl.)
	LE LORIER (G.)		LESOBRE (R.)
	LEVY (J.)		LEVEQUE (B.)
Obstétrique	MORIN (P.)		MACREZ (G.)
	MUSSET (R.)		MOREAU (L.)
	ROBEY (M.)		NICK (J.)
	SENEZE (J.)		ROYER (P.)
Ophtalmologie	SUREAU (C.)		TOURNEUR (R.)
	THOYER-ROZAT (J.)		WOLFROMM (R.)
	BRÉGEAT (P.)	Pédiatrie-Puériculture	LAFOURCADE (J.)
	DUBOIS (A.)		LEPERQ (G.)
	SARAUX (H.)		MANDE (R.)
			MOZZICORACCI (P.)
			POLONOVSKI (G.)
			ROSSIER (A.)
			VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.)
Physiologie	pr. s. ch. DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.
Physique médicale	GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie.	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile.	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale.	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique.	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie.	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE { BOLTANSKI (E.) LAUNAY (G.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal.	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaire	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Mes Parents,

Qui m'ont orientée vers la carrière médicale
en témoignage de mon profond attachement.

A Mon Mari,

A Mes Fils,

A Mon Frère, A Ma Soeur ,

Meis et Amicis.

A Notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur JULIEN MARIE

Professeur de clinique de pédiatrie sociale.
Médecin de l'hôpital des Enfants Malades.
Officier de la Légion d'Honneur.

Avec l'expression de notre reconnaissance pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A Notre Maître

Monsieur le Professeur Agrégé P. ROYER

qui a bien voulu nous confier ce travail,
en remerciement de l'enseignement qu'il
nous a donné et en témoignage de notre
profonde admiration.

Au Docteur Victor COURTEC UISSE

qui nous a guidée tout au long de l'élaboration
de ce travail.

Au Docteur Renée HABIB

qui a fait l'étude anatomo-pathologique des ob-
servations rapportées dans cet ouvrage.

Au Docteur Henri MATHIEU

en remerciement de l'aide qu'ils nous ont
apportée.

A Nos Maîtres dans les Hôpitaux

Docteur P. PETIT

Professeur P. FUNCK-BRENTANO (in memoriam)

Professeur M. LELONG

Docteur E.C. HABIB

Docteur M. OMBREDANNE

Professeur agrégé R. JOSEPH (in memoriam)

Docteur J.C. JOB

Professeur agrégé M. RIBIERRE

Professeur JULIEN-MARIE

Docteur D. ALAGILLE.

qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression
de notre profonde gratitude.

INTRODUCTION

On connaît actuellement un certain nombre de maladies rénales qui ont pour contexte anatomo-pathologique une atteinte tubulo interstitielle chronique dont l'aggravation progressive aboutit plus ou moins rapidement, à une insuffisance rénale globale.

Les mieux connues de celles-ci sont représentées par les atteintes rénales que l'on observe au cours de circonstances pathologiques telles que la cystinose, l'oxalose, l'hypoplasie rénale bilatérale congénitale, voire parfois certaines pyélonéphrites bactériennes.

A côté de ce groupe de faits, on observe avec une fréquence non négligeable un certain nombre d'enfants qui présentent une néphropathie tubulo-interstitielle progressive ne répondant à aucune des causes précédemment évoquées.

Parmi celles-ci, certaines sont à détermination familiale et se présentent apparemment comme une maladie récessive. Les premières observations de ce type ont été rapportées par FANCONI en 1951, sous le nom de Néphronophthèse juvénile familiale. D'autres, très voisines dans leurs aspects cliniques, biologiques et anatomo-pathologiques, paraissent pouvoir être distinguées de la maladie décrite par FANCONI sur le fait que la détermination familiale y fait défaut.

Nous nous proposons d'étudier ici ce problème à propos de sept observations dont trois présentent un caractère familial. Les quatre autres en revanche sont solitaires et posent le problème de leur rapport possible avec la Néphronophthèse de FANCONI.

Dans une première partie nous rapportons les documents cliniques, biologiques et anatomo-pathologiques relatifs à ces sept observations.

Un deuxième chapitre rassemble les éléments propres aux observations familiales et expose à ce propos les traits caractéristiques de la Nephronophthise juvénile familiale.

Le troisième chapitre a trait aux données concernant les observations non familiales.

Enfin, une discussion brève analyse les rapports possibles entre ces deux catégories de faits.

On souligne, pour terminer l'intérêt qu'il y a à préciser au plus tôt ce diagnostic, essentiellement dans le but d'établir un pronostic dont on sait malheureusement la gravité pour ces jeunes malades.

oOo

OBSERVATIONS

OBSERVATION n°1

Claudette SAV... est hospitalisée dans le service du Professeur Agrégé P. ROYER, à l'âge de 7 ans, pour une insuffisance rénale d'évolution très rapidement mortelle dans un tableau de défaillance cardiaque.

Cette petite fille est la 3ème enfant d'une fratrie de trois dont la fille ainée de 22 ans est bien portante, mais le frère est décédé à l'âge de 8 ans en 1951 d'une affection rénale mal définie. Rien d'autre n'est à signaler dans les antécédents familiaux. Aucune consanguinité n'est connue.

Cette enfant née à terme le 15 juin 1954 après une grossesse et un accouchement normaux, a eu une première enfance sans histoire jusqu'à l'âge de 27 mois où est découverte une protéinurie à un examen systématique avant vaccination.

On n'avait noté à cette époque aucune anomalie de la soif. L'enfant est alors hospitalisée à Lisieux où on trouve en plus de la protéinurie, une hématurie transitoire, une urée sanguine entre 0,20 g/l et 0,50 g/l et une tension artérielle un peu élevée (maxima de 12 à 13 cm Hg). L'urographie intraveineuse aurait été normale.

Durant les 5 années suivantes, l'état général de l'enfant est bon, la croissance staturo-pondérale normale, mais il persiste une albuminurie entre 0,50 et 2 g/24 h. et une maxima tensionnelle aux alentours de 14. Lorsque l'enfant commence à fréquenter l'école, à l'âge de 7 ans, l'état général s'altère, une asthénie importante apparaît, la tension artérielle atteint 16 de maxima, et c'est alors qu'elle est hospitalisée dans le service du Professeur Agrégé ROYER.

A 7 ans 1/2, Claudette mesure 125 cm et pèse 24 kg 500 ce qui est normal pour son âge. Son état général est bon. On ne note ni soif vive, ni polyurie. La tension artérielle est à 19/14 cm Hg et le coeur est normal à l'auscultation, mais un électrocardiogramme montre des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche modérée, et sur les radiographies thoraciques, le ventricule gauche est nettement augmenté de volume. Les artères périphériques sont nettement

palpables. Le reste de l'examen clinique est normal.

L'hémogramme montre une anémie à 3.500.000 globules rouges, hypochrome avec une formule blanche normale.

L'ionogramme sanguin montre une hémococoncentration initiale avec une azotémie à 1,17 g/l puis il redevient normal en période d'hydratation correcte.

La diurèse varie entre 300 et 900 cc /24 h. Les mictions sont rares avec parfois incontinence. Il existe un résidu post-mictionnel de 160 cc. La protéinurie se chiffre entre 0,50 et 1,50 g/24 h. La numération des éléments figurés de l'urine est normale, l'étude du culot urinaire est normale.

Du point de vue fonctionnel, il existe un important défaut de concentration. L'épreuve de Volhard montre une densité maxima, en restriction hydrique, à 1008, et l'osmolarité maxima est de 416 mOsm/l. On trouve également un défaut de dilution (1004). La clearance de la créatinine endogène est très basse, 26 ml/mn/1,73 m²

Une radiographie des reins sans préparation montre un rein gauche de volume réduit. Le rein droit n'est pas visible. Il n'y a pas de calcification visible. Une urographie intraveineuse ne peut être pratiquée en raison de l'insuffisance rénale, mais une gammascintigraphie rénale est faite avec du Nexhydrin. Comme dans toutes les insuffisances rénales, la fixation hépatique du mercure est très importante et gêne dans l'appréciation de la fixation rénale droite. Aucune image valable du côté droit n'a pu être obtenue, même en adjoignant un scintigramme à l'or 198 pour délimiter le foie. La fixation du côté gauche est faible et n'atteint que 50 % de la normale. La fixation à droite n'est pas mesurable (à cause du foie). Elle n'est très certainement pas supérieure à celle du côté gauche. La clearance de l'Inuline est égale à 16 ml/mn/1,73 m²

Enfin, il est pratiqué un audiogramme qui est normal, et un dosage des catécholamines urinaires qui montre un chiffre normal de 180 γ /24 h.

L'évolution est rapide. Trois semaines après le début de l'hospitalisation apparaît un syndrome hémorragique avec ecchymoses et épistaxis, thrombopénie à 50.000 / mm³, tandis que l'anémie s'accroît à 2.000.000/mm³ sans hépto splénomégalie. Quelques jours plus tard surviennent des vomissements, et une défaillance cardiaque avec tachycardie à 160 /min, à l'auscultation un souffle systolique et un galop, une hypertension à 16 cm Hg maxima, une hépatomégalie. Il existe alors à l'examen du fond d'oeil des hémorragies et des exsudats péripapillaires, des vaisseaux grèles,

des papilles à bord nasal estompé. L'ionogramme sanguin est normal.

C'est dans ce tableau de défaillance cardiaque que l'enfant succombe en quelques jours.

A l'autopsie :

Les constatations essentielles sont :

- une hypertrophie considérable de la paroi ventriculaire gauche,
- une réduction importante du volume des reins, l'un étant plus volumineux que l'autre (30 et 50 grammes). Mais leur aspect est absolument superposable. Leur couleur est rouge tachetée de petits points violacés, aspect considéré comme caractéristique des reins vasculaires. Mais leur surface est finement granuleuse.

A la coupe longitudinale : corticale et médullaire sont mal différenciées, et régulièrement atrophiques.

Les artères rénales sont normales, et il n'existe aucune anomalie de l'aorte. Les uretères sont normaux et la vessie est volumineuse mais ses parois sont minces.

A l'examen histologique des organes :

En dehors d'une hypertrophie des fibres myocardiques de la paroi ventriculaire gauche et d'une hyalinose sous-endothéliale des artérioles centro-corporelles de la rate, il n'existe d'altération importante qu'au niveau des reins.

Il existe une atrophie diffuse et généralisée de tout le parenchyme rénal n'épargnant aucune zone de celui-ci. Les altérations sont cependant d'intensité variable mais le fait remarquable est l'intrication des zones très altérées et de celles qui le sont moins.

La plupart des glomérules (80% environ) sont complètement hyalinisés, tout petits et très rapprochés les uns des autres.

Dans les glomérules non hyalinisés on note des modifications (nécrose fibrinoïde, infarctus hémorragique) en rapport avec l'hypertension. En effet, leurs artérioles afférentes, lorsqu'elles sont visibles, sont nécrotiques. Dans ces glomérules non hyalinisés la capsule de Bowmann est épaissie et lamellaire.

Certains groupes de tubes, généralement des tubes contournés proximaux, sont dilatés mais leur épithélium est normal ainsi que leurs vitrées. Dans d'autres zones il existe également des tubes dilatés mais leur épithélium est aplati. Tous les autres tubes

sont atrophiques avec un rétrécissement de leur lumière, un épithélium cubique et parfois un discret épaississement de leurs vitrées. C'est dans ces zones atrophiques que prédominent la fibrose et une infiltration inflammatoire du tissu interstitiel.

Les altérations vasculaires sont importantes : nécrose fibrinoïde sous-intimale des artérioles et aspect en "bulbe d'oignon" des petites artères. Les artères de moyen calibre sont intactes.

Dans la médullaire on retrouve des lésions d'atrophie tubulaire et de fibrose interstitielle avec infiltration modérée par des cellules inflammatoires. La muqueuse pyélique est normale.

Conclusion

Néphropathie tubulo-interstitielle chronique avec hypertension.

OBSERVATION n° 2

Francis VIV... est adressé dans le service du Professeur Agrégé P. ROYER avec le diagnostic de diabète insipide néphrogénique, à l'âge de 9 ans 6 1/2.

C'est le dernier enfant d'une fratrie de trois. Dans la famille de cet enfant, on retrouve plusieurs anomalies. La soeur aînée de 15 ans est actuellement en bonne santé, mais le frère de 13 ans, Michel, est atteint d'une affection probablement comparable à celle de Francis, dont nous donnerons quelques détails plus loin. La mère a eu une pyélonéphrite à 37 ans, une étude de la concentration des urines faite chez elle après épreuve de la soif, met en évidence une concentration maxima sensiblement normale de 907 mOsm/l. Enfin le père est en bonne santé. Les parents ne sont pas consanguins.

Francis né au terme d'une grossesse normale pesait 3,500 g à la naissance. La première enfance s'est passée sans incident, son développement psycho-moteur a été normal, mais il n'a acquis la propreté diurne qu'à 3 ans, et il persiste au moment de son hospitalisation une énurésie quotidienne. Les vaccinations habituelles ont été pratiquées, et aucune protéinurie n'a été découverte à cette occasion.

À l'âge de 6 ans, un retard staturo-pondéral est noté par les parents, et une polydipsie, non mesurée, qui paraît aller en s'aggravant et qui entraîne l'enfant à boire entre les repas et même la nuit. Il existe une énurésie. L'appétit est médiocre. Enfin l'enfant présente assez souvent des vomissements et des céphalées.

C'est à cause de ces troubles que l'enfant est hospitalisé à Rouen à l'âge de 9 ans 1/2, où est mis en évidence un diabète insipide résistant à la pitressine puisque 10 unités de post-hypophyse administrées pendant trois jours n'ont modifié ni la soif, ni la diurèse. Il est pratiqué à cette époque une étude du culot urinaire, une numération des éléments figurés de l'urine qui sont normales. La recherche d'une protéinurie est négative. Mais il est mis en évidence un défaut de concentration des urines, dont la concentration maxima après restriction hydrique est de 1007. L'urographie intraveineuse permet de voir les contours des reins qui semblent de taille normale. Il ne paraît pas y avoir de malformation des voies urinaires, mais les clichés sont perturbés par la grande dilution du produit de contraste.

Les radiographies du squelette ne montrent pas d'ostéodystrophie, l'âge osseux est normal. Les clichés du crâne et du thorax sont normaux. Enfin, un examen de moelle osseuse n'a pas montré de cristaux de cystine. Le diagnostic envisagé est alors celui de diabète insipide néphrogénique familial d'autant que le frère présente

un tableau sensiblement comparable. L'enfant est alors envoyé dans le Service du Professeur Agrégé P. ROYER.

Le retard staturo-pondéral est alors confirmé : à 9 ans 1/2 l'enfant mesure 120 cm, (-2DS1/2) et pèse 21.700 g. poids normal pour la taille. L'état général est bon et l'examen clinique ne permet de noter qu'une langue un peu sèche, sans autre anomalie. La tension artérielle est à 13 / 9,5 cm de Hg.

Dans le sang, il n'y a pas d'anémie. Les électrolytes plasmatiques sont normaux. La calcémie, la phosphorémie, le taux des phosphatases alcalines sont normaux. La diurèse moyenne varie entre deux et trois litres par 24 heures. La protéinurie est minime (0,15 g/24 h.) L'élimination des électrolytes urinaires est normale, mais la calcémie est basse (< 1 mg/kg/24 h.). La numération des éléments figurés de l'urine est normale ainsi que l'élimination des acides aminés urinaires.

Les épreuves fonctionnelles montrent essentiellement un défaut de concentration avec dilution normale. Après pitressine la concentration maxima est 1015. La clearance de la créatinine endogène est normale à 108 ml/mn/1,73 m²

Une biopsie rénale est faite le 26 mai 1961.

En résumé : il s'agit d'un enfant présentant depuis l'âge de 6 ans une polydipsie et une polyurie avec défaut de concentration et un retard staturo-pondéral, chez lequel on note de plus à 9 ans une protéinurie minime sans autre signe biologique anormal.

La biopsie rénale montre un fragment de parenchyme rénal considérablement remanié (fig. 4) 3 glomérules seulement sont visibles sur la préparation examinée. L'un est en "pain à cacheter" les deux autres ont un floculus normal mais leur capsule de Bowmann est épaissie et entourée par une fibrose péricapsulaire. Les altérations tubulaires sont extrêmement importantes et caractérisées par des modifications de 3 types. Certains groupes de tubes bien que dilatés ont un épithélium normal avec une bordure en brosse conservée et une vitrée normale. Ils sont séparés les uns des autres par une fibrose interstitielle discrète. Par contre on observe d'autres groupes de tubes à lumière bien visible mais à épithélium aplati et à vitrée considérablement épaissie, parfois dédoublée et ondulée. Les tubes restants épars au milieu d'une fibrose intense parsemée de cellules inflammatoires sont à peine reconnaissables : en effet leur lumière est collabée, leur épithélium est cubique, et leur vitrée est tantôt normale, tantôt très épaissie.

A la jonction entre corticale et médullaire on observe une cavité kystique bordée par un épithélium très aplati presque endothéliforme.

Il existe d'autre part un épaississement sous-intimal des artérioles et une discrète endartérite fibreuse des petites artères intéressées.

Conclusion : Néphrite tubulo-interstitielle chronique diffuse

oOo

OBSERVATION n° 2bis

Michel VIV..... (frère de Francis VIV...)

Les renseignements nous ont été communiqués par le Docteur DAILLY (centre hospitalier de Rouen)

Au moment où Francis est examiné, Michel est âgé de 13 ans. Il a une taille normale pour son âge : 146 cm, Il pèse 39 kg. L'examen clinique est normal La T.A. est peut être un peu élevée 14 / 9 cm Hg. Il existe une polyurie et une polydipsie modérée. Il boit et urine en moyenne de 2 à 2,5 l

Le squelette est radiologiquement normal. La maturation osseuse est également normale. Le cliché lombaire sans préparation montre des opacités rénales de taille sensiblement normale.

L'étude biologique montre :

Le culot urinaire est normal. Il n'y a pas de protéinurie
La mesure du débit des éléments figurés donne les chiffres suivants

- 778 hématies / minute
- 389 leucocytes / minute

L'épreuve de Volhard est nettement pathologique : il existe une isosthénurie avec concentration maxima à 1010 et dilution à 1009 l'azotémie est à 0,41 g/l

L'ionogramme plasmatique est normal.

Il n'y a pas de cristaux de cystine dans la moelle sternale

Enfin l'administration de post-hypophyse retard pendant 4 jours (10 unités par jour) ne modifie ni la soif ni la diurèse.

Une tentative d'I.I.V. donne des résultats difficiles à interpréter : sur le cliché sans préparation, les reins sont bien visibles et paraissent normaux quant à leur volume et leurs contours. La sécrétion est retardée et de très faible contraste. Cependant on peut voir des cavités pyéliquies et une portion initiale d'uretère non dilaté du côté gauche. A droite, il est très difficile de juger de la morphologie pyélocalicielle. Il existe peut être une discrète hypotonie calicielle. L'uretère de ce côté n'est pas visible. Il n'y a pas d'opacification vésicale. On ne possède pas de biopsie rénale pour ce malade

OBSERVATION n° 3 -

Anne THE... née le 7.3.1962 est hospitalisée dans le service du Professeur Agrégé ROYER, à l'âge de 9 mois.

Les parents sont en bonne santé et non consanguins. Il faut signaler qu'une soeur et une tante du père sont décédées dans le premier semestre de la vie sans que la cause des décès ait été clairement établie. En outre, dans la fratrie d'Anne, deux décès se sont déjà produits. D'une première grossesse sont nés deux jumeaux. L'un d'eux est bien portant, l'autre est mort à 7 mois et demi d'une cardiopathie cyanogène. D'une deuxième grossesse en 1959 est née une fille décédée à 19 mois avec une azotémie à 3,05 g/l.

Anne est née au terme d'une grossesse normale, pesant, 3,800 g. Aucun accident n'est noté pendant les 5 premiers mois. Au cours du 6^e mois, s'extériorise une anorexie avec polydipsie et de nombreuses poussées fébriles sont signalées. La croissance pondérale s'en trouve considérablement ralentie, mais le développement psychique est normal. C'est pour ces motifs qu'elle est hospitalisée à 9 mois dans le service du Professeur Agrégé ROYER.

Elle mesure alors 71 cm, ce qui est normal pour son âge en revanche elle est maigre : pesant 7.300 g. Elle présente de fréquents vomissements, et l'anorexie est nette. Il n'y a pas de signe de rachitisme et l'examen clinique est par ailleurs normal. Mais la T.A. est franchement élevée (14 - 18 puis 12 - 8).

Dans le sang, on constate une anémie modérée à 3.200.00 globules rouges avec 8,50 g. d'hémoglobine

La formule blanche est normale. L'ionogramme plasmatique montre une acidose avec hyponatrémie, et l'azotémie est à 1,25 g/l.

La diurèse est quantitativement normale (200 à 300 cc/24 h. On trouve une protéinurie de 0,40 g./24 h. en moyenne. Le culot urinaire est normal, ainsi que le débit urinaire des éléments figurés. Les éliminations électrolytiques urinaires sont normales.

L'étude fonctionnelle montre un effondrement de la clearance de la créatinine endogène à 6 ml/mn/1,73 m². Le défaut de concentration est net : densité maxima en hydropénie à 1019 ou 523 mOsm/l.

Le squelette est radiologiquement normal. L'urographie intraveineuse n'est pas pratiquée du fait de l'hyperazotémie. La recherche de cristaux de cystine dans la moelle sternale et à la

lampe à fente est négative. La biopsie rénale chirurgicale permet de préciser la variété anatomique de néphropathie.

La biopsie rénale chirurgicale

Il existe environ une cinquantaine de glomérules sur les différentes préparations examinées. Une dizaine d'entre eux sont normaux, et une vingtaine sont complètement hyalinisés "en pain à cacheter". Dans les autres glomérules on observe soit une fibrose péri-capsulaire, le flocculus étant absolument normal, soit un croissant intra capsulaire fait de cellules allongées, disposées de façon concentrique qui ne ressemblent pas malgré leur situation à des cellules épithéliales, mais plutôt à des éléments mésenchymateux produisant du collagène et dérivant de la capsule de Bowmann à laquelle ils sont adhérents. Il existe de plus quelques kystes glomérulaires.

Les lésions tubulaires sont également importantes : en plus de quelques tubes contournés dilatés à épithélium normal, on note la présence de tubes très atrophiques à lumière collabée et à peine visible.

Enfin, il existe des tubes considérablement dilatés, presque kystiques, bordés par un épithélium très aplati, endothéliforme, à contours irréguliers

Aucune altération vasculaire notable.

Notons en plus l'existence d'un important infiltrat inflammatoire au sein du tissu interstitiel.

Conclusion

Néphrite interstitielle chronique.

OBSERVATION n° 4

Philippe HAM... est hospitalisé à l'âge de 6 ans dans le service du Professeur Agrégé P. ROYER, pour une insuffisance rénale d'évolution rapidement mortelle.

Cet enfant est le deuxième d'une fratrie de trois, dont les autres membres sont en bonne santé. On n'a retrouvé aucune consanguinité dans la famille, aucune néphropathie chez les parents et leurs collatéraux, ni chez les grands parents.

Philippe est né le 18 juillet 1955 au terme d'une grossesse normale. Il pesait 4.500 g à la naissance et l'accouchement s'est fait avec l'aide de forceps, sans entraîner toutefois aucun trouble néo-natal. Sa première enfance s'est passée sans incidents. Des recherches de protéinurie pratiquées avant les vaccinations habituelles ont toujours été négatives, la dernière vaccination ayant eu lieu à l'âge de 5 ans. Seules des poussées de prurigo, récidivantes, sont notées dans les antécédents. Mais surtout l'interrogatoire retrouve l'existence d'une polydipsie et d'une polyurie anciennes dont on ne peut faire préciser la date d'apparition. Enfin il existait une énurésie qui n'a cessé que trois mois avant l'hospitalisation.

Ce n'est qu'à l'âge de 5 ans 1/2 que surviennent des troubles qui alarment les parents : une apathie, une somnolence diurne, une anorexie avec des vomissements, un amaigrissement et un certain degré de dyspnée. Quelques mois plus tard surviennent des poussées fébriles, et on met en évidence une protéinurie et une acétonurie ainsi qu'une hypertension artérielle à 14 - 5 cm de Hg. L'enfant est alors hospitalisé à Vannes où l'on confirme la protéinurie sans méliturie, sans anomalie du culot urinaire. L'azotémie est à 2,50 g/l, l'anémie à 2.130.000 hématies / mm³. La tension artérielle est à 14 - 5. Il existe un souffle systolique de base, un clangor du 2^e bruit à l'auscultation cardiaque, et une tachycardie à 130 /mn. Sur les radiographies du thorax, le coeur est augmenté de volume, mais le tracé électrocardiographique est normal. L'examen du fond d'oeil est normal. Enfin cliniquement il n'y a aucun oedème.

Après 18 jours d'hospitalisation à Vannes, où est entrepris un traitement de digitaline, l'enfant est envoyé dans le service du Professeur Agrégé P. ROYER. A son entrée, c'est un enfant de 6 ans qui présente un assez bon état général quoiqu'un certain degré de deshydratation. Il existe un retard staturo-pondéral net : en effet il mesure 107 cm (- 1 DS 1/2) et pèse 16.600 g. ce qui est un peu faible pour la taille. On retrouvera sur les clichés du squelette un important retard osseux, l'âge osseux étant de 3 ans.

La tension artérielle est stable, à 13/5 cm Hg. L'auscultation permet d'entendre dans toute l'aire cardiaque un souffle systolique, et un clangor du 2^e bruit, tandis que la radiographie montre une hypertrophie cardiaque globale. Le reste de l'examen clinique est normal. Il n'y a pas d'œdème.

Biologiquement, on note une anémie hypochrome importante avec 2.300.000 hématies /mm³ et un taux d'hémoglobine de 6 g. Il existe une acidose (pH : 7,20) avec hyperchlorémie (116 mEq/l) une hyperazotémie (2,50 g/l) un taux de calcium abaissé (74 mg/l) et un taux de phosphore élevé (73 mg/l), un taux de potassium à 6 mEq par litre, le taux des protides sanguins est de 74 g/l.

Du point de vue urinaire, on note une diurèse aux alentours de 500 cc / 24 h. avec une protéinurie de 0,50 à 1 g/24 heure, sans anomalie du culot urinaire, ni du nombre des éléments figurés de l'urine. Il existe une hypocalciurie (1 mg.kg 24 h.) avec phosphaturie à 147 mg/24 h.

Les épreuves fonctionnelles mettent en évidence un important trouble de concentration des urines dont l'osmolarité après restriction hydrique est de 367 mOsm/l. La clearance de la créatinine endogène est effondrée (4 ml/mn/1,73 m²)

Des radiographies sans préparation de la région lombaire montrent des ombres rénales de petite taille. Au niveau du squelette, les clichés mettent en évidence une discrète résorption sous périostée de l'extrémité inférieure des radius.

L'évolution de cette insuffisance rénale va être mortelle en deux mois malgré les efforts thérapeutiques. Cliniquement après un état relativement bon d'un mois, les troubles digestifs reprennent et le régime désodé hypoprotidique est de ce fait mal suivi. La tension s'élève à 16 - 10 cm Hg, avec accès d'agitation et de dyspnée nocturne, l'anémie s'aggrave à 1.500.000 hématies/mm³.

L'azotémie varie entre 0,60 et 3,50 g/l, l'hypocalcémie et l'hyperphosphorémie s'accroissent. L'enfant décède finalement dans une grande crise d'œdème pulmonaire aigu.

En résumé : Il s'agit du stade terminal d'une grande insuffisance rénale chez un enfant de 6 ans qui présentait une polyurodipsie ancienne isolée.

A l'autopsie

On ne note aucune anomalie des différents organes.

Seuls les reins sont considérablement réduits de volume.

ils pèsent 12 grammes à droite et 8 grammes à gauche.

Ils sont de couleur chamois, leur surface est finement granuleuse en "grains de semoule", la décapsulation en est facile.

A la coupe longitudinale, corticale et médullaire sont mal différenciés, mais régulièrement atrophiques.

Il n'existe aucune anomalie des uretères ni de la vessie

Les artères rénales sont grêles.

A l'examen histopathologique :

Seuls les reins sont profondément remaniés, il existe une atrophie diffuse du parenchyme rénal ne respectant aucune zone de ce parenchyme. Les altérations sont variables d'une zone à l'autre, mais ces zones sont étroitement intriquées.

Dans les zones les plus atrophiques, les glomérules sont complètement fibreux, en "pain à cacheter", mais dans la plupart d'entre eux les colorations trichromiques et les colorations par l'acide périodique Schiff montrent deux zones étroitement accolées, l'une plus foncée, interne, correspondant au floculus atrophique contenant encore parfois quelques noyaux, l'autre plus claire, acellulaire, constituée par une fibrose hyalinisante intra-capsulaire. La moitié environ des glomérules de la préparation montrent cette image. En ce qui concerne l'autre moitié des glomérules, ils sont parfois absolument normaux, le plus souvent, si leur floculus ne présente aucune anomalie notable, leur capsule de Bowmann est épaissie et il existe une fibrose péri-glomérulaire avec des anneaux concentriques de fibres collagènes.

Les altérations tubulaires sont également intenses mais variables selon le segment de néphron atteint. Certains groupes de tubes, généralement des tubes contournés proximaux, sont dilatés, mais leur épithélium est parfaitement conservé et leur bordure en brosse encore visible. Leur vitrée est normale, et aucune fibrose interstitielle ne les sépare les uns des autres. D'autres groupes de tubes sont également dilatés, mais leur épithélium est aplati, leur vitrée considérablement épaissie et parfois dédoublée et ils sont séparés les uns des autres par une fibrose interstitielle considérable. Bien qu'il soit très difficile étant donné leur degré d'altération de préciser le segment du néphron atteint, il semble s'agir de tubes contournés distaux et de branche ascendante de l'anse de Henlé. Enfin la majorité des tubes sont complètement atrophiques avec une lumière collabée parfois à peine visible, un épithélium clair et des vitrées généralement non modifiées. Certains de ces tubes sont un peu plus dilatés, leur épithélium est endothéliforme

et leur lumière remplie par un petit cylindre hyalin. Ces modifications semblent être le propre de la branche descendante de l'anse de Henlé.

C'est en général dans ces zones que l'on observe une infiltration du tissu interstitiel par des cellules inflammatoires. Mais ces dernières, généralement de type lymphocytaire, sont moins nombreuses qu'il n'y paraît à un faible grossissement, beaucoup de noyaux de cellules tubulaires en imposant pour des cellules inflammatoires.

Les artères ne présentent aucune modification notable, et les artérioles sont parfois discrètement épaissies.

Dans la médullaire, les lésions tubulaires sont également importantes, frappant essentiellement les branches descendantes et ascendantes de l'anse de Henlé : certains sont dilatés et contiennent des cylindres hyalins, d'autres sont atrophiques et ont des vitrées épaissies. Les tubes de Bellini sont le plus souvent normaux. Il existe une fibrose interstitielle marquée et parfois infiltrée de quelques cellules rondes. La muqueuse pyélique ne présente aucune modification notable.

Conclusion :

Néphrite tubulo-interstitielle chronique diffuse bilatérale.

OBSERVATION n° 5

Brigitte PER... est hospitalisée dans le service du Professeur Agrégé P. ROYER à l'âge de 7 ans 4/12 pour une insuffisance rénale de découverte récente.

Il s'agit de la fille unique de parents bien portants. Aucun antécédent de néphropathie, aucune consanguinité n'ont été retrouvés dans la famille. Cette enfant, née à terme le 5 mai 1955 après une grossesse et un accouchement normaux, pesait 4,100 g à la naissance. Aucun incident n'a été noté pendant les 10 premiers mois de la vie. Le développement psychomoteur a toujours été satisfaisant. La propreté diurne sera acquise vers 18 mois.

Vers l'âge de 10 mois commencent les premiers ennuis sous forme d'une anorexie tenace, coïncidant avec les premiers essais d'alimentation diversifiée, et à laquelle est attribué un retard de croissance pondéral dont on ne peut, à posteriori préciser l'importance. Par la suite, l'enfant présente une polydipsie et une polyurie surtout nettes vers 3 à 4 ans. Elle boit alors 2 litres par jour. Elle reste énurésique. De multiples épisodes fébriles sont imputés à des infections rhino-pharyngées. L'examen des urines fait avant les vaccinations habituelles ne montre pas de protéinurie.

A l'âge de 5 ans 1/2 l'enfant est examinée médicalement en raison de son anorexie. Il est noté alors un net retard staturo-pondéral : la taille est de 100 cm (2 DS) et le poids de 15 kg. en rapport avec la taille. L'examen clinique est, à part ce retard, négatif. La tension artérielle est à 9,5-6,5 cmHg. L'âge osseux est normal. Il n'y a ni rachitisme, ni ostéodystrophie. Le taux d'urée sanguine est de 0,40 g/l. Les examens ne sont pas alors poussés plus avant, mais l'enfant reste polydipsique, énurésique et accuse son retard de croissance.

A 7 ans, l'enfant est hospitalisée à La Roche Sur Yon, car en une semaine étaient apparues une dyspnée intermittente, puis permanente, de la somnolence et des vomissements. A l'examen, c'est une enfant hypotrophique, prostrée mais consciente, légèrement déshydratée, pâle, apyrétique. L'examen somatique est négatif, la tension artérielle est à 9,5 - 6, cm Hg. Il existe une anémie à 1.650.000 hématies/mm³ qui a fait pratiquer une transfusion. L'ionogramme sanguin montre une baisse de la concentration plasmatique des bicarbonates ($\text{CO}_3\text{H} = 10 \text{ vol.}$), une hypotonie plasmatique avec hypokaliémie modérée et hypocalcémie. L'azotémie est de 2,60 g/l.

Après rééquilibration hydro-électrolytique par perfusion intraveineuse, la dyspnée disparaît, la diurèse augmente et l'état

général s'améliore. L'enfant est alors hospitalisée un mois plus tard dans le service du Professeur Agrégé P. ROYER pour étude de sa néphropathie, le 24 septembre 1962

On est alors en présence d'une petite fille de 7 ans 4/12 qui présente un retard statural important sans maigreur : sa taille est de 104 cm (4 DS) L'examen clinique est par ailleurs sans particularités. Il n'y a pas d'oedème. Les reins ne sont pas palpables. La tension artérielle est à 10 - 7 cm de Hg.

Il existe une anémie à 3.500.000 hématies/mm³, hypo-chrome avec 7 g. d'hémoglobine. La vitesse de sédimentation globulaire est à 25 à la première heure, 62 à la deuxième heure. Les électrolytes plasmatiques sont normaux mais l'azotémie est de 0,75 g/l. La diurèse est de 1,5 à 2 l /24 h. L'élimination urinaire de sodium, potassium et chlore est normale, mais la calciurie est basse (0,9 mg/kg/24 h.) Le culot urinaire, le compte d'Addis sont normaux. Enfin la protéinurie est peu importante (0,17 g/24 h.)

Du point de vue fonctionnel, l'épreuve de Volhard met en évidence un défaut de concentration, celle-ci étant maxima à 1016 alors que la dilution maxima est normale à 1002, la clearance de la créatinine est de 54 ml/mn/1,73m². Les explorations radiologiques n'ont pas montré d'anomalies des voies urinaires. Sur l'urographie intraveineuse où l'élimination du produit de contraste a été insuffisante, on ne peut étudier la morphologie des cavités, mais les ombres des reins nettement visibles sont de taille normale.

Un examen radiocinématographique en cystographie montre une vessie normale, mais un reflux urétéral droit épisodique passif sans dilatation de l'uretère. La miction est complète. Le reflux se vide dans la vessie.

Sur les clichés du squelette, on ne note pas de signes d'ostéodystrophie, l'âge osseux est normal.

Après une biopsie rénale, l'enfant sort. Elle paraît momentanément en équilibre satisfaisant.

En résumé : Cette petite fille a présenté depuis l'âge de 3 ans un syndrome de polyurie et polydipsie, ainsi qu'un retard staturo-pondéral. A 7 ans survient une insuffisance rénale sans hypertension artérielle, sans oedème, sans infection urinaire, mais avec une anémie. L'étude du fonctionnement rénal a montré un défaut de concentration, et une protéinurie minime. Les autres examens sont normaux.

Biopsie rénale :

Il existe une trentaine de glomérules sur le fragment de parenchyme rénal examiné, prélevé par ponction-biopsie du rein.

Ceux-ci sont particulièrement nombreux et rapprochés les uns des autres dans la zone sous-capsulaire qui est la zone la plus atrophique. Ils présentent soit un aspect de glomérules "en pain à cacheter" complètement fibreux, soit une fibrose hyalinisante intra capsulaire avec persistance de quelques noyaux de flocculus, soit une fibrose périglomérulaire avec épaissement de la capsule de Bowman et intégrité du flocculus.

Les glomérules normaux sont rares, mais existent dans les zones de parenchyme rénal les moins atrophiques.

Les altérations tubulaires sont également très variables.

Certains groupes de tubes, généralement des tubes contournés proximaux, sont dilatés mais leur épithélium est normal, avec une conservation de la bordure en brosse et une vitrée normale. Entre ces tubes il n'y a pas de fibrose interstitielle.

D'autres groupes de tubes, des tubes contournés distaux, sont également dilatés mais leur épithélium est aplati, leur vitrée très épaissie, ondulée ou lamellaire et ils sont séparés les uns des autres par une fibrose interstitielle importante. Enfin, dans les zones les plus atrophiques, les tubes sont rétrécis, leur lumière est à peine visible, leur vitrée est normale.

C'est dans ces zones que l'on observe une infiltration inflammatoire modérée du tissu interstitiel.

Les artérioles présentent généralement un discret épaissement de leur paroi; dans l'une d'entre elles, on note un dépôt fibrinoïde sous-endothélial.

Conclusion :

Néphrite tubulo-interstitielle chronique diffuse.

OBSERVATION n° 6

Geneviève PRO... est hospitalisée dans le service du Professeur Agrégé P. ROYER à l'âge de 12 ans pour une protéinurie.

L'étude des antécédents de l'enfant nous révèle qu'elle est née au terme de 8 mois, le 28 avril 1950, pesant 1.470 g., après une grossesse normale. Aucun épisode pathologique n'est signalé dans la première enfance. Son développement psycho-moteur et staturo-pondéral est normal. Mais la mère a remarqué depuis plusieurs années une polydipsie et une polyurie, dont l'ancienneté ne peut être précisée. Dans la famille de cette enfant, on ne retrouve aucune notion de néphropathie. Geneviève a un demi-frère de 27 ans et deux demi-soeurs de 20 et 21 ans, issus d'un premier mariage de la mère, tous en bonne santé. Les parents ne sont pas consanguins.

Lors d'un examen systématique avant vaccination, on découvre chez cette enfant âgée de 10 ans une protéinurie. Dans les deux années qui suivent, cette protéinurie est retrouvée lors de toutes les recherches pratiquées. Devant la persistance de ce fait, l'enfant est adressée dans le service du Professeur Agrégé P. ROYER.

Au moment de son hospitalisation, Geneviève a 12 ans. Elle est un peu petite, mesurant 137,5cm (-1 DS1/2) avec un poids normal pour sa taille (32 kg). L'examen clinique est normal. La tension artérielle est à 14 - 9 cm Hg. Il n'y a pas d'oedème. Le développement pubertaire est normal, l'enfant est réglée pour la première fois pendant son hospitalisation.

Il n'y a pas d'anémie. L'urée sanguine est à 0,40 g/l. Aucune autre anomalie biologique n'est retrouvée dans le sang.

La diurèse varie de 1,5 l à 2 l par jour. Sa protéinurie est permanente de 0,50 à 0,90 g/24 h.. La numération des éléments figurés de l'urine est normale.

Les épreuves fonctionnelles rénales mettent en évidence un défaut de concentration isolé avec une concentration maxima après restriction hydrique de 1010 (ou 648 mOsm/l) et une dilution normale. La clearance de la créatinine est normale.

Sur les urographies intraveineuses, les ombres rénales sont de taille normale. La concentration est un peu faible et il existe une discrète hypotonie calicelle sous compression.

Une cystographie est normale. Il n'y a ni reflux, ni résidu post-mictionnel.

Après biopsie chirurgicale, l'enfant est rendue à sa famille.

En résumé : Cette enfant a présenté pendant plusieurs années une polydipsie et une polyurie isolées, et c'est à l'âge de 9 ans qu'on a découvert une protéinurie. A 12 ans, une étude approfondie du fonctionnement rénal ne permet de retrouver qu'un trouble de concentration isolé et une protéinurie. Il existe alors un léger déficit de taille.

Biopsie rénale (fig. 1)

Elle montre un parenchyme rénal très remanié où s'intriquent des zones très atrophiques et des zones moins altérées.

La biopsie rénale (chirurgicale) intéresse une vingtaine de glomérules. La plupart d'entre eux sont fibreux en "pains à cacheter", mais dans certains, le floculus est encore reconnaissable, séparé de la capsule de Bowmann par un croissant fibro-hyalin auquel il adhère.

Il n'existe pas de glomérules normaux. Les autres glomérules, s'ils ont un floculus intact, ont tous une capsule de Bowmann très épaissie ou entourée d'anneaux concentriques de fibres collagènes péri-capsulaires.

Les tubes sont l'objet de remaniements très importants : les zones où les tubes sont collabés, avec une lumière parfois à peine visible et une vitrée parfois épaissie alternent avec des zones où les tubes sont au contraire dilatés. Parmi les tubes dilatés, certains ont conservé un épithélium et une vitrée sensiblement normaux, les autres ont un épithélium aplati et une vitrée très épaissie, ou ondulée. Dans les zones les plus atrophiques s'ajoute à la fibrose interstitielle une infiltration inflammatoire modérée.

Ailleurs, une fibrose interstitielle importante s'infiltré entre les tubes. Il existe des lésions de hyalinose sous-endothéliale dans la plupart des artérioles examinées.

Conclusion :

Néphropathie tubulo-interstitielle chronique diffuse.

OBSERVATION n° 7

Patrick BOU.... est hospitalisé pour la première fois à l'âge de 9 ans, dans le Service du Professeur Agrégé P. ROYER, pour un "nanisme".

Cet enfant, né à terme le 4 novembre 1946 après une grossesse et un accouchement normaux, a eu une enfance tout à fait normale jusqu'à l'âge de 6 ans. Les renseignements concernant la famille sont très pauvres : on sait seulement que le père est petit, mesurant 160 cm alors que la taille de la mère serait normale.

Le retard de croissance s'est révélé vers l'âge de 6 ans, époque où l'enfant semble s'être arrêté de grandir, la croissance ayant été régulière, mais médiocre jusqu'à cet âge. L'interrogatoire retrouve, de plus, l'existence d'une polydipsie diurne et nocturne, avec polyurie et pollakiurie : il urine 3 à 4 fois la nuit et il persiste même une énurésie intermittente. On ne note aucun autre trouble urinaire. Aucune protéinurie n'a été trouvée lors des examens systématiques avant les vaccinations habituelles.

La première hospitalisation a lieu à l'âge de 9 ans, en janvier 1956. Le retard de croissance est alors évident avec une taille de 113 cm (-3 DS $1/2$) et un poids de 19 kg, normal pour la taille. L'examen somatique est normal, par ailleurs les examens biologiques sanguins montrent que la numération globulaire est normale. Le sodium plasmatique est à 150 mEq/l, les protides à 83 g/l. Les autres électrolytes sont normaux, mais l'urée sanguine est à 1,30 g/l. La diurèse est de 2 l par jour environ. Il n'y a pas d'anomalie des électrolytes urinaires. Le culot urinaire est normal. Il n'y a pas de protéinurie.

Du point de vue fonctionnel, on note un défaut de concentration isolé (concentration maxima après restriction hydrique : 1008) avec dilution normale. La clearance de la créatinine endogène est de 59 ml/mn/1,73 m²

Les clichés du squelette sont normaux. Il n'y a ni rachitisme, ni ostéodystrophie. Il existe un léger retard de l'âge osseux qui est de 8 ans.

La recherche d'une malformation de l'appareil urinaire a été négative. Des radiographies des reins sans préparation montrent des ombres rénales de taille normale à gauche, un peu plus petite à droite. L'urographie intraveineuse montre une légère hypotonie pyélique et urétérale, une dilution trop importante du produit de contraste. L'uréthroscope est normale. La cystoscopie montre une vessie normale. Les orifices urétéraux ont paru anormaux à un premier examen, mais ont été facilement franchis lors

d'un deuxième examen. L'urétéropyélographie rétrograde montre une très bonne injection et une très bonne évacuation des cavités qui sont normales. La cystographie est aussi normale.

Lors d'une deuxième hospitalisation en décembre 1958, soit deux ans plus tard, on constate que le retard staturo - pondéral s'est encore aggravé, sa taille est de 118 cm à 12 ans, (soit -4 DS 1/2) avec un poids normal pour la taille.

L'examen clinique est négatif par ailleurs. La tension artérielle est à 13 - 6 cm Hg. Biologiquement, les mêmes anomalies sont retrouvées : absence d'anémie, ionogramme sanguin normal, mais azotémie à 0,90 g/l, polyurie insipide de l'ordre de 2.500 cc/24 h. dont la densité va de 1001 à 1010. Clearance de la créatinine endogène à 47 ml/mn/1,73 m².

Il n'y a pas de protéinurie. Le culot urinaire est normal. La chromatographie des acides aminés urinaires montre une élimination faible.

Enfin l'examen ophtalmologique montre une acuité visuelle de 1/10 aux 2 yeux, avec un astigmatisme, mais le fond d'oeil est normal, il n'y a pas de dépôt cristallin, ni cornéen.

Au terme de ces examens, c'est la biopsie rénale chirurgicale faite en janvier 1959 qui a permis de rejeter le diagnostic de diabète insipide néphrogénique familial auquel on avait pensé, en montrant un aspect tout à fait caractéristique de néphropathie tubulointerstitielle chronique diffuse;

Biopsie rénale (4.12.59)

Le fragment examiné, bien que petit comporte une centaine de glomérules, il est considérablement remanié. Il n'existe pas un seul glomérule normal, la plupart d'entre eux très rapprochés les uns des autres sont petits et complètement hyalinisés en "pain à cacheter".

Les glomérules les moins altérés ont une capsule de Bowman très épaissie et une fibrose péri-glomérulaire. Dans certains glomérules, le floculus a complètement disparu ou bien est complètement rétracté au pôle vasculaire, constituant ainsi de véritables kystes glomérulaires.

En dehors d'un îlot de tubes sensiblement normaux, la plupart des tubes sont considérablement atrophiés. Certains ont une vitrée très épaissie et un épithélium aplati. D'autres sont collabés avec un épithélium cubique et une vitrée normale. Il existe une fibrose interstitielle avec infiltration inflammatoire importante surtout

dans les zones d'atrophie tubulaire. On note enfin un épaississement sous endothélial des parois des artérioles examinées.

Dans les 2 années qui suivent, l'état va s'aggraver progressivement et cet enfant va mourir en 1961 à l'âge de 15 ans dans un tableau d'insuffisance rénale globale terminale.

A l'autopsie

Il n'existe aucune anomalie macroscopiquement décelable au niveau des différents organes, à l'exception des surrénales qui sont volumineuses et jaunes, et des reins qui sont atrophiques et pèsent, l'un 25 grammes et l'autre 30 grammes. Leur surface est finement granuleuse, leur couleur est claire, leur consistance est élastique.

A la coupe longitudinale, corticale et médullaire sont mal différenciées et régulièrement atrophiques. Les deux reins sont parsemés de formations kystiques de taille extrêmement variable situées aussi bien dans la corticale que dans les pyramides.

Les artères rénales sont grèles

Il n'existe aucune anomalie ni des uretères ni de la vessie.

A l'examen histopathologique :

En dehors des surrénales et des reins il n'existe aucune modification des autres organes.

Dans les surrénales : il existe une surcharge lipidique importante des différentes couches du cortex surrénal.

Dans les reins, l'aspect est absolument superposable à celui observé sur le fragment biopsique, mais diffus à la totalité du parenchyme rénal et n'épargnant aucune zone de celui-ci. Les altérations sont cependant d'intensité variable, mais le fait remarquable est l'intrication des zones très atrophiques et de celles qui le sont moins (fig. 2).

Dans les zones les plus atrophiques, qui prédominent volontiers dans les régions sous-capsulaires, il existe un énorme pourcentage de glomérules "en pain à cacheter" très rapprochés les uns des autres, mais dans la plupart d'entre eux les colorations trichromiques et les colorations par l'acide périodique - Schiff montrent deux zones étroitement accolées, l'une plus foncée intense correspondant au flocculus atrophique contenant parfois encore quelques noyaux, l'autre plus claire acellulaire constituée par une fibrose hyalinisante intra-capsulaire. Les autres glomérules de la prépara-

tion présentent une fibrose péri capsulaire lamellaire leur flocculus restant généralement normal. Les glomérules vraiment normaux sont rares et généralement hypertrophiés.

Les altérations tubulaires sont également intenses mais variables. Certains groupes de tubes, généralement des tubes contournés proximaux, sont légèrement dilatés, mais leur épithélium est parfaitement conservé et leur bordure en brosse encore visible. Leur vitrée est normale et aucune fibrose interstitielle ne les sépare les uns des autres.

D'autres groupes de tubes sont très atrophiques : deux types d'atrophie sont notés : certains tubes sont de calibre normal, mais leur épithélium est très aplati et leur vitrée considérablement épaissie, dédoublée ou ondulée. Ces tubes sont séparés les uns des autres par une fibrose interstitielle considérable. Les autres ont une lumière collabée parfois à peine visible, un épithélium cubique et des vitrées le plus souvent normales.

Certains de ces tubes contiennent parfois de petits cylindres hyalins. C'est dans ces zones que l'on observe une infiltration inflammatoire parfois importante du tissu interstitiel.

Les artéριοles ont des parois discrètement épaissies, surtout au niveau de la zone sous-endothéliale. Mais les artères de moyen et de gros calibre sont normales.

Dans la médullaire, les lésions tubulaires sont également importantes, frappant essentiellement les branches descendantes et ascendantes de Henlé : certaines sont dilatées et contiennent des cylindres hyalins, d'autres sont atrophiques et ont des vitrées épaissies. Les tubes de Bellini sont normaux. Il existe une fibrose interstitielle marquée et souvent infiltrée de cellules rondes.

La muqueuse pyélique ne présente aucune modification notable et en particulier aucune infiltration inflammatoire.

Ajoutons que disséminées dans les deux reins et aussi bien dans la corticale que dans la médullaire, il existe quelques cavités kystiques parfois très volumineuses, parfois plus réduites, le plus souvent entourées de collagène peu cellulaire (Fig. 3).

Conclusion :

Néphrite tubulo-interstitielle chronique diffuse bilatérale.

Parmi les 7 observations que nous rapportons ci-dessus, 3 se présentent comme une maladie rénale à incidence familiale (obs. 1 - 2 - 3).

Les 4 autres (obs. 4 - 5 - 6 - 7) surviennent à titre isolé

C'est en fonction de ce fait que nous avons choisi de les discuter en 2 groupes. Le premier analyse les faits relatifs aux observations familiales. Les documents concernant les observations non familiales sont envisagés ensuite selon le même schéma d'exposition.

oOo

	Consanguinité	Nb. d'enfants atteints	Nb. d'enfants sains	Nb. d'enfants par fratrie	Sexe ♂	Sexe ♀
n° 1 SAV..	0	2	1	3	1	1
n° 2 VIV...	non précisé	2	1	3	2	
n° 3 THE...	0	2	2	4		2
n° 4 HAM..	0	1	2	3	1	
n° 5 PER...	non précisé	1		1		1
n° 6 PRO...	0	1		4		1
n° 7 BOU...	non précisé	1		1	1	

ANALYSE DES ELEMENTS RETROUVES DANS LES OBSERVATIONS FAMILIALES

Nous envisagerons d'abord les observations n° 1 - 2 - 3, dans lesquelles on trouve une détermination familiale. Celle-ci est particulièrement nette dans l'observation n° 2 où le frère de notre petit malade est très vraisemblablement atteint de la même affection. Elle est moins précise dans les deux autres observations pour lesquelles on sait seulement qu'un membre de la fratrie est décédé d'une atteinte rénale non précisée.

Sur le plan clinique (Tableau A), les 3 observations sont assez superposables.

Un intervalle libre entre la naissance et le début des troubles est constamment retrouvé. Variable dans sa durée, il est de 6 ans pour l'observation n° 2, trois ans pour l'observation n° 1, et 6 mois pour l'observation n° 3.

Une polyurodipsie se retrouve dans deux cas (n° 2 et 3) mais un défaut de concentration des urines existe dans les trois observations.

Une anémie est mise en évidence dans les observations n° 1 et 3, elle est absente dans l'observation n° 2.

On note un retard staturo-pondéral important dans l'observation n° 2, la croissance est normale dans les 2 autres cas.

La tension artérielle est un peu élevée dans l'observation n° 2, très élevée dans les observations n° 1 et 3.

Enfin, il n'y a aucune anomalie squelettique.

Les principales données plasmatiques (Tableau B) ne comportent pas d'anomalies de la régulation acido-basique dans les ob-

servations n° 1 et 2. L'acidose relevée dans l'observation n° 3 doit être interprétée en fonction de l'état d'hydratation.

Le taux des électrolytes plasmatiques est normal dans les observations n° 2 et 3, une hyperélectrolytémie due à la deshydratation est retrouvée dans l'observation n° 1.

Le taux d'urée sanguine est normal dans l'observation n° 2. Les variations dans les observations n° 1 et 3 sont aussi fonction de l'état d'hydratation.

Les principaux signes biologiques urinaires (Tableau C) comportent une augmentation de la diurèse, peu sensible dans le cas n° 3 et une protéinurie modérée retrouvée dans les 3 observations.

La calciurie a été trouvée basse dans les 2 cas où elle a été étudiée (obs. n° 2 et 3).

L'élimination des autres électrolytes urinaires est normale.

L'étude du culot de centrifugation des urines est normale dans les 3 observations ainsi que la numération du débit / minute des éléments figurés de l'urine (leucocytes, hématies)

Les épreuves fonctionnelles rénales (Tableau D) ont montré une clearance de la créatinine endogène abaissée dans les observations n° 1 et n° 3 où on note aussi une hyperazotémie. L'épreuve de Volard objective une baisse du pouvoir de concentration chez les trois malades, un pouvoir de dilution normal dans l'observation n° 2, abaissé dans les observations n° 1 et 3.

Les documents radiologiques (Tableau E)

Les radiographies de l'abdomen sans préparation ont montré deux fois des ombres rénales de taille normale (obs. n° 2 et 3) et dans une observation (n° 1) le contour du rein gauche est seul visible et de petite taille.

L'urographie intraveineuse n'a pas été faite dans 2 cas du fait de l'insuffisance rénale (obs. 1 et 3). Dans l'observation n° 2, elle est normale morphologiquement et fonctionnellement. Les clichés du squelette faits dans les observations n° 2 et 3 sont, normaux

Du point de vue anatomo-pathologique, les documents rapportés montrent un aspect de néphrite tubulo-interstitielle chronique diffuse que nous avons décrit plus haut.

Ainsi l'analyse des éléments cliniques, biologiques et anatomo-pathologiques communs à ce groupe d'observations nous permet

de les rapprocher de la maladie décrite par FANCONI en 1951, sous le nom de néphronophthise juvénile familiale. Nous en rappelons ci-dessous les principaux caractères.

oOo

NEPHROPATHIES TUBULO-INTERSTITIELLES CHRONIQUES IDIOPATHIQUES FAMILIALES

	Age de début	Signe d'alarme	Polyurodipsie	Retard staturo-pondéral	Anémie	T. A. cm Hg	Radio squelettique	Sexe	Evolution
n° 1 SAV.	27 m.	protéinurie, Hypertens.	0	0	+	16		♀	mort à 7 a. 1/2
n° 2 VIV.	6 ans	soif. Vomissements	+	-2DS 1/2	0	13/9	N	♂	IR discrète à 9 ans
n° 3 THE.	6 m.	Anorexie Polydipsie Vomissements. Fièvre	+	0	+	14/8	N	♀	IR sévère à 9 mois

N : normal

I. R. : insuffisance rénale

TABLEAU A

Principaux signes cliniques

NEPHROPATHIES TUBULO-INTERSTITIELLES CHRONIQUES IDIOPATHIQUES FAMILIALES

	pH	CO ₃ H ⁻ mEq/L	CO ₃ H ₂ mEq/L	Cl mEq/L	Na mEq/L	K mEq/L	Ca mg/L	P mg/L	Pses U.B.	Protides g/L	Lipides g/L	Choles- téról g/l	Urée g/L
n° 1 SAV	7,44	20 16,4	0,70	111 103	154 132	4,7 5,5				85 73	7	2,70	1,17
n° 2 VIV	7,42	23,7	1,1	102	140	3,6	91	59	5	77			0,15
n° 3 THE	7,21	11,6	0,85	100	120	4,9	100	68	2,2	56	5,50	2,40	1,20

TABLEAU B

Principaux signes biologiques sanguins

NEPHROPATHIES TUBULO-INTERSTITIELLES CHRONIQUES IDIOPATHIQUES FAMILIALES

	Diurèse ml/24h	Protéinu- rie g/24h	pH	Urée g/24h	Cl mEq/24h	Na mEq/24h	K mEq/24h	Ca mg/kg/ 24h	P mg/24h	Hématies minute	Leuco- cytes minute	Culot urinaire
n° 1 SAV	200 à 900	0,50 à 2	6,1	0,85 1,55	-	-	-	-	-	3200	660	N
n° 2 VIV	2500 à 3000	0,15	6	9	45	45	39	0,8	240	2680	670	N
n° 3 THE	200 à 300	0,30		2	4 à 12	4 à 17	5 à 9	0,5	73	1200	600	N

TABLEAU C

Principaux signes biologiques urinaires

N = Normal

NEPHROPATHIES TUBULO-INTERSTITIELLES CHRONIQUES IDIOPATHIQUES FAMILIALES

	Clearance de la créatinine endo- gène : ml/mn/1.73m ²	Concentration maxima des urines mOsm/l	Epreuve de Volhard	
			Concentration	Dilution
n° 1 SAV..	26	416	1008	1004
n° 2 VIV...	108		1007	1001
n° 3 THE..	6	523	1019	1015

TABEAU D

Résultats des épreuves fonctionnelles

NEPHROPATHIES TUBULO-INTERSTITIELLES CHRONIQUES IDIOPATHIQUES FAMILIALES

	Radiographies des reins sans prépara- tion	Urographie intra-veineuse	Cystographie
n° 1 - SAV....	petit rein gauche	non faite (I.R.)	non faite (I.R.)
n° 2 - VIV....	reins de taille normale	N	non faite
n° 3 - THE...	reins de taille normale	non faite	non faite

N = normale

TABLEAU E
Principaux signes radiologiques

PRINCIPAUX CARACTERES DE LA NEPHRONOPHTHISE JUVENILE FAMILIALE

Nous avons retrouvé 40 observations publiées depuis 1951 sous le nom de néphronophthise (1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 9 - 11 - 12 - 13), mais le caractère familial fait défaut pour 6 observations (tableau α). Ceci porte à 34 le nombre d'observations méritant réellement le nom de néphronophthise juvénile familiale.

En effet la détermination familiale est capitale dans cette maladie. Les 40 observations rapportées concernent 17 familles comprenant au total 68 enfants. Les garçons ont été atteints 19 fois et les filles 21 fois. Une consanguinité a été retrouvée dans 3 familles. Les parents sont indemnes. Parfois on note des anomalies associées dans la famille : bec de lièvre dans la famille I de FANCONI (3) polydactylie chez le malade de Bolleti (1), dégénérescence tapéto-rétinienne chez les malades de SENIOR (12), retard mental chez des cousins (13).

Sur le plan clinique, le tableau de cette maladie est bien individualisé. On peut décrire une phase de début où la symptomatologie clinique et biologique est assez pauvre, se limitant à une polyurodipsie avec défaut de concentration, et une phase secondaire où apparaissent progressivement les autres signes d'insuffisance rénale globale.

A - La phase initiale

Un fait est très particulier, c'est l'existence d'un intervalle libre toujours retrouvé entre la naissance et l'apparition des premiers signes. En effet, ceux-ci apparaissent entre 2 et 3 ans, ou parfois plus tard, jusqu'à 10 ans, rarement plus tôt. Ils peuvent ne pas attirer l'attention, mais seront retrouvés à l'interrogatoire à postériori.

L'un des premiers signes est la polyurodipsie. Elle est constante. Elle peut exister isolément pendant de nombreuses années. Elle entraîne chez le petit enfant son cortège habituel de deshydratation aigue, d'accès fébriles répétés, d'anorexie, de vomissements.

L'anémie est, par ordre de fréquence et de date d'apparition le second symptôme. Elle est retrouvée dans 27 cas dont 4 fois à la période terminale de la maladie. Elle est absente dans trois cas seulement, n'a pas été recherchée chez les autres malades.

Un retard staturo-pondéral s'installe plus ou moins précocement. Il atteint 22 enfants.

Des signes neurologiques sont parfois notés et peuvent être révélateurs.

Une tétanie est survenue 4 fois (5 - 13), des crises convulsives ont été observées 7 fois (3 - 4 - 5) dont 3 fois à la période terminale de la maladie. Leur mécanisme n'a pas été précisé dans les diverses observations. Elles relèvent sans doute de causes différentes et ne témoignent pas d'une atteinte neurologique caractéristique de la maladie.

La tension artérielle est longtemps normale. Elle peut s'élever à la phase terminale.

Les anomalies biologiques sont, à ce stade, essentiellement une baisse du pouvoir de concentration. En moyenne la densité maxima des urines après restriction hydrique est entre 1008 et 1012. Ce trouble résiste à la Pitressine. Il ne s'accompagne pas, à la phase de début, d'un trouble de la dilution.

Les autres explorations des fonctions tubulaires donnent des résultats normaux. Seul le Tm du PAH serait précocement abaissé, indiquant une atteinte tubulaire importante (2 - 11).

La fonction d'excrétion des ions H^+ reste longtemps normale.

Le sodium plasmatique est généralement normal. S'il est élevé, il témoigne de la deshydratation.

Le potassium plasmatique est normal.

La calciurie dosée dans les 7 cas de BROMBERGER (2) est basse.

L'acidourie quand elle a été mesurée, a toujours été normale. On note parfois une glycosurie transitoire (2).

L'azotémie est souvent un peu élevée, mais à ce stade de début, ceci est plutôt l'indice de la deshydratation chronique et se corrige lors de la réhydratation.

La clearance glomérulaire est longtemps normale, s'abaissant assez tardivement.

La protéinurie est inconstante et toujours minime.

Le culot urinaire est toujours normal.

Ces deux derniers éléments expliquent que la néphropathie passe souvent inaperçue à ce stade.

B - Après un temps d'évolution variable :

Le tableau clinique et biologique se complète.

La protéinurie est souvent alors un signe révélateur quand la polyurodipsie est passée inaperçue. Elle est modérée. Elle n'entraîne pas de modifications de l'équilibre protéique plasmatique.

Il n'y a jamais d'oedème .

La tension artérielle peut s'élever à la phase terminale

Le squelette peut être le siège d'anomalies. Sur les 15 cas où son état a été précisé, 10 fois des lésions ont été retrouvées. 6 fois il s'agissait d'une "ostéodystrophie" (6-2), 1 fois d'un rachitisme (2), 1 fois d'une ostéoporose (3), 2 fois d'une image évocatrice d'hyperparathyroïdie secondaire (12).

Biologiquement, on trouve alors des anomalies qui sont le témoin d'une I.R. globale : une acidose, un syndrome de perte rénale de sodium, un potassium élevé, une calcémie abaissée, et une phosphorémie élevée.

La clearance glomérulaire est constamment abaissée. Mais à tout moment de la maladie, l'étude du culot de centrifugation des urines, et la numération des éléments figurés de l'urine sont normales. On ne retrouve jamais de signes présents ou passés d'infection urinaire.

Enfin, l'urographie intraveineuse, lorsque l'importance du trouble de concentration n'empêche pas la lecture, ou la pyélographie rétrograde ne montrent pas d'anomalies des voies urinaires (cas 3 - 4 et 19 - 26). Les reins peuvent être de taille normale ou petits (cas 16 - 21 - 23).

L'évolution est inexorable, vers la mort dans un délai de quelques années, autour de la 10^e année, parfois un peu plus tard.

L'étude anatomique a été faite à propos de 14 cas post-mortem.

Macroscopiquement, les reins sont diminués de volume, modérément (dans les cas 16 et 21) où les reins pèsent 135 g., plus fortement (dans les cas 3 - 15 - 20 - 34 - 36) où le poids est d'environ 60 g. Ils peuvent être très atrophiques (cas 12 - 13 - 14 - 18) L'atteinte est bilatérale, parfois un peu asymétrique.

La décapsulation est généralement facile. Les reins ont une surface parsemée de granules, ressemblant à de la semoule. Ils sont parfois bosselés. A la coupe, on note une atrophie diffuse mais prédominante au niveau de la corticale et surtout, des kystes plus ou moins nombreux siégeant dans la médullaire et dans la corticale (cas 16 - 18 - 20 - 21 et un des cas de HACKZELL).

L'étude au microscope optique offre des aspects un peu différents en fonction de la durée d'évolution de la maladie. Dans tous les cas, les altérations tubulo-interstitielles sont prédominantes et l'atteinte est diffuse.

L'atteinte tubulaire est très importante, réalisant l'alternance de zones où les tubes dilatés sont groupés, formant des pseudo-adénomes, et de zones où les tubes sont considérablement atrophiques avec des épaississements très remarquables des vitrées. Ces aspects concernent les tubes proximaux et distaux.

IVEMARK (7) insiste sur les modifications des branches descendantes de l'anse de Henlé qui sont hypertrophiques, et des branches ascendantes qui ont un épaississement de leur membrane basale. La courbure de l'anse est parfois atteinte d'une dilatation kystique. Les tubes collecteurs sont parfois atteints d'ectasies pouvant aboutir à un kyste (7).

Il existe une infiltration inflammatoire (cellules rondes, lymphocytes et plasmocytes) considérable du tissu interstitiel. Celle-ci est interprétée par la plupart des auteurs comme la conséquence d'un processus de résorption en rapport avec la destruction du parenchyme rénal et non comme le témoin d'un processus inflammatoire primitif (FANCONI).

Les glomérules, à un stade précoce de la maladie, ne présentent qu'un épaississement discret de la capsule de Bowman. A un stade plus tardif, les glomérules enserrés par la fibrose interstitielle s'altèrent, se hyalinisant, prennent l'aspect classique de glomérules en "pain à cacheter". Plus rarement, ils subissent par endroit une dila-

tation kystique. Les artères sont généralement normales, sauf en cas d'hypertension artérielle. Par des études microangiographiques, IVE-MARK a montré que les artères interlobulaires et les artéioles afférentes, avaient un trajet irrégulier et tortueux.

Les surrénales sont normales ou augmentées de volume avec parfois une infiltration lipodique de la corticale (cas 6 - 12 - 13 - 14)

Des trois observations que nous rapportons, l'observation n° 2 semble nettement s'identifier à la Néphronophthise de FANCONI. Pour les deux autres, on peut relever quelques particularités :

Sur le plan clinique, la découverte de la maladie est dans ces deux cas, précoce : 27 mois pour l'observation n° 1 et surtout 6 mois pour l'observation n° 3. Il existe une hypertension artérielle précoce dans ces deux cas. Enfin les caractères de la néphropathie que présentaient les autres membres de la fratrie, sont très imprécis. On sait que dans l'observation n° 1, un frère est décédé à 8 ans d'insuffisance rénale, et dans l'observation n° 3, une soeur est décédée à 19 mois dans un tableau d'hyperazotémie.

Les signes biologiques sont ceux de la néphronophthise et ne présentent pas de singularité.

L'étude anatomo-pathologique montre dans l'observation n° 2 une identité totale avec la maladie de FANCONI, l'existence d'une cavité kystique à la jonction cortico-médullaire permettant de rapprocher cette observation de celles publiées par IVE-MARK et coll. (7). Mais dans l'observation n° 1, l'intensité des lésions artérielles domine le tableau. Ces dernières pouvant être interprétées comme secondaires à la néphropathie tubulo-interstitielle chronique, mais il n'est pas possible d'exclure avec certitude qu'il s'agisse d'une néphropathie secondaire à l'hypertension artérielle.

De même dans l'observation n° 3, il manque un caractère important : l'épaississement des vitrées tubulaires, et l'infiltration inflammatoire de l'interstitium est beaucoup plus intense, alors que la fibrose interstitielle est discrète. Cet infiltrat cellulaire est par ailleurs diffus et non localisé aux zones dans lesquelles se trouvent les tubes collabés. Enfin l'interprétation des grandes cavités à contours irréguliers bordés par un épithélium très aplati, pseudo-kystiques est mal aisée : il peut s'agir de tubes dilatés, aspect qui n'a pas été encore noté dans les observations de néphronophthises, ou de kystes. Il s'agit là bien entendu de nuances histologiques, qu'on ne peut négliger dans l'interprétation de fragments biopsiques, même volumineux.

Auteurs	Nb de fa- milles	Nb d'en- fants atteints	Nb d'en- fants sains	Sexe M F	Consan- guinité	Anomalies associées
Fauconi	Deux I	5	0	5 0	Parents cousins germains à la 5e généra- tion	Bec de lièvre
	II	3	2	2 1	RAS	RAS
Gruttner	Une	2	0	2 0	RAS	RAS
Raszek	Une	1	0	1	RAS	RAS
Hackzell	Deux I	2	3	0 2	RAS	RAS
	II	2	1	1 1	RAS	RAS
Hooft	Une	2	1	1 1	gd parents cousins germains	
Sacerdoti Favini	Une	2	1	1 1	RAS	
Bolleti	Une	1	1	1	RAS	polydac- tylie
Broberger	Six I	1	1	1	RAS	
	II	2	1	1 1	RAS	
	III	1	1	1		
	IV	1	1	1		
	V	2	3	1 1		
	VI	1	1	1		
Senior	Une	6	7	2 4		dégénères- cence ta- péto réti- nienne
Sydow	Une	6 ou 7	4	2 4	gd parents cousins germains	retard mental
Total	17	40	28	19 21		

Génétique de la néphronophthise

Tableau α

ANALYSE DES ELEMENTS RETROUVES

DANS LES OBSERVATIONS NON FAMILIALES

Les quatre observations suivantes (n° 4 - 5 - 6 - 7) se distinguent des autres par le fait que le caractère familial y fait défaut. Mais nous verrons qu'elles ont beaucoup de caractères communs avec les observations précédentes.

Cliniquement (tableau A') On retrouve un intervalle libre net entre la naissance et l'apparition des premiers symptômes. Cet intervalle va de 3 à 8 ans.

La soif vive est constante et c'est toujours le premier signe.

L'anémie n'est retrouvée que dans les observations n° 4 et n° 5. Elle est terminale dans l'observation n° 4.

Le retard staturo-pondéral est constant, variable, très important dans une observation (n° 7) où l'enfant a été amené à consulter pour son nanisme.

La tension artérielle n'est élevée qu'au stade terminal (obs. n°4).

Enfin l'évolution est sévère. Deux enfants sont décédés à 6 ans et 15 ans (obs. n°4 et 7) Un autre enfant présentait à 7 ans 1/2 une insuffisance rénale moyenne (obs. n°5) mais dans l'observation n°6, l'enfant n'avait qu'une insuffisance rénale discrète à 12 ans.

Les principales données plasmatiques (tableau B')
Une acidose hyperchlorémique est constatée dans l'observation n° 4
Chez ce même malade, la phosphorémie a tendance à s'élever et la calcémie s'abaisse.

Les autres électrolytes plasmatiques sont assez variables suivant le degré d'hydratation du malade dont il faut tenir compte

également dans l'appréciation du taux d'urée sanguine.

Du point de vue urinaire (tableau C'), les anomalies retrouvées de la façon la plus constante sont l'élévation de la diurèse et la protéinurie (obs. n° 4 - 5 - 6). Dans l'observation n° 7, il n'a jamais été trouvé de protéinurie.

La calciurie a été trouvée basse dans les 3 observations où elle a été étudiée (obs. n° 4 - 5 - 7).

L'élimination des autres électrolytes urinaires est normale. Le culot de centrifugation, la numération du débit / minute des éléments figurés de l'urine sont normaux.

Sur le plan fonctionnel (tableau D') l'épreuve de Volhard montre dans les 2 cas où elle a été pratiquée (obs. 5-7) une dilution normale, mais une baisse du pouvoir de concentration retrouvée également dans les observations 4 et 6 par l'étude de l'osmolarité des urines après restriction hydrique.

La clearance de la créatinine endogène est abaissée dans les trois cas où elle a été étudiée.

Les documents radiologiques (tableau E'). Les radiographies de l'abdomen sans préparation ont montré dans un cas des ombres rénales de petite taille, (obs. n° 4), ailleurs des reins de taille normale (obs. n° 5 - 6 - 7).

Les urographies intraveineuses quand le degré d'insuffisance rénale n'empêchait pas de les faire, n'ont pas montré d'anomalies morphologiques (obs. 5 - 6 - 7).

Des cystographies faites dans trois cas (obs. 5 - 6 - 7) n'ont montré aucune anomalie.

Sur les clichés du squelette, des anomalies osseuses ont été mises en évidence dans l'observation n° 4, sous forme d'image de résorption sous-périostée de l'extrémité inférieure du radius. Dans les autres observations, aucune anomalie osseuse n'a été trouvée.

Du point de vue anatomo-pathologique. Les lésions du parenchyme rénal sont très comparables, dans ce premier groupe d'observations, d'un cas à l'autre, bien que le matériel étudié soit hétérogène puisqu'il s'agit de fragments biopsiques pour les observations 5 - 6 et 7 et de reins d'autopsie pour 4 et 7. Signalons à ce propos que le malade de l'observation 7 étant mort 18 mois après la biopsie, l'examen du rein d'autopsie ne nous a rien révélé de plus que ce que nous avons noté sur la biopsie.

Il s'agit de lésions de néphrite tubulo-interstitielle chronique diffuses à tout le parenchyme rénal avec intrication de zones très atrophiques et de zones moins atrophiques mais ne respectant aucune zone de parenchyme rénal complètement, comme c'est la règle dans une pyélonéphrite.

Les altérations glomérulaires sont généralement importantes et le pourcentage des glomérules en "pain à cacheter" fibrohyalins est variable d'un cas à l'autre, mais toujours très élevé.

L'atrophie du parenchyme rénal adjacent fait que ces glomérules sont très rapprochés les uns des autres, surtout dans les zones sous capsulaires, en particulier dans les observations 5 et 7 (fig. 3). Dans ces glomérules en "pain à cacheter" les colorations trichromiques et les colorations par l'acide periodique - Schiff montrent 2 zones étroitement accolées, l'une plus foncée, interne, correspondant au flocculus atrophique et rétracté contenant encore parfois quelques noyaux, l'autre plus claire, acellulaire, constituée par une fibrose hyalinisante, intra-capsulaire. Cet aspect correspond au type II des altérations glomérulaires de la pyélonéphrite décrit par KIMMELSTIEL et coll. (8).

Les glomérules restant sont tantôt normaux, tantôt hypertrophiques (obs. 7) Le plus souvent si leur flocculus est normal, leur capsule de Bowman est épaissie, lamellaire et entourée d'anneaux concentriques de fibres collagènes. Ce dernier aspect correspond au type I des altérations glomérulaires de la pyélonéphrite décrit par KIMMELSTIEL et coll (8).

Les altérations tubulaires sont également intenses, mais variables selon le segment de néphron intéressé. Certains groupes de tubes, généralement des tubes contournés proximaux sont dilatés mais leur épithélium est parfaitement conservé et leur bordure en brosse encore visible, leur vitrée est normale et généralement, aucune fibrose interstitielle ne les sépare les uns des autres.

D'autres groupes de tubes sont également dilatés, mais leur épithélium est aplati parfois endothéliiforme, tandis que leur vitrée est considérablement, mais irrégulièrement épaissie, parfois dédoublée parfois ondulée. Bien qu'il soit très difficile étant donné leur degré d'altération de préciser le segment de néphron atteint, il semble s'agir de tubes contournés distaux et de branche ascendante de l'anse de Henlé.

Ces tubes sont séparés les uns des autres par une fibrose interstitielle considérable.

Enfin, la majorité des tubes sont complètement atrophiques avec une lumière collabée, parfois à peine visible, bordée par un

épithélium bas et cubique. A l'intérieur de quelques uns de ces tubes il existe parfois un petit cylindre hyalin. Leur vitrée est le plus souvent normale, parfois épaissie. Ces modifications semblent être le propre de la branche descendante, de l'anse de Henlé.

C'est dans ces zones d'atrophie tubulaire que l'on observe une infiltration du tissu interstitiel par des cellules inflammatoires. Ces dernières généralement de type lymphocytaire sont moins nombreuses qu'il n'y paraît à un faible grossissement, beaucoup de noyaux de cellules tubulaires en imposant pour des cellules inflammatoires.

Lorsque nous avons pu examiner la médullaire (obs. 7 et 4) nous y avons noté également des altérations tubulaires importantes frappant essentiellement les branches descendantes et ascendantes de Henlé. Certains tubes sont dilatés et contiennent des cylindres hyalins, d'autres sont atrophiques et ont des vitrées épaissies. Les tubes de Bellini sont toujours normaux. Il existe une fibrose interstitielle marquée et parfois infiltrée de cellules rondes.

La muqueuse pyélique dans les 2 cas où nous avons pu l'examiner était normale et ne présentait aucune infiltration inflammatoire sous-muqueuse.

Enfin les lésions vasculaires sont minimales. Tout au plus avons-nous observé un épaississement sous-intimale des artérioles mais les artères de moyen et de gros calibre sont normales.

Ajoutons que dans un cas (obs. 7) nous avons noté l'existence de cavités kystiques nombreuses mais de taille variable, disséminées aussi bien dans la corticale que dans la médullaire des reins.

En conclusion, dans ces 4 observations, il s'agit d'une néphropathie globale, diffuse, intéressant tous les éléments du parenchyme mais ne touchant semble-t-il les glomérules que secondairement de même que dans un processus ischémique ou pyélonéphritique.

L'absence de lésions vasculaires importantes, l'absence de signes inflammatoires au niveau de la muqueuse pyélique, la topographie des lésions dans le parenchyme rénal permettent d'éliminer l'un et l'autre de ces diagnostics. Les lésions du tissu interstitiel bien que très importantes semblent en rapport direct avec les lésions tubulaires; il s'agit essentiellement d'une fibrose prédominant autour des tubes atrophiques à vitrée épaissie entre lesquels elle s'infiltré. Cette fibrose n'est infiltrée de cellules rondes que dans les zones où les tubes sont collabés.

Les lésions tubulaires dominent le tableau anatomique, épargnant la plus grande partie des tubes contournés et prédominant

au niveau des anses de Henlé et du tube contourné distal.

Nous avons adopté le terme de Néphropathie tubulo-interstitielle chronique diffuse pour désigner un tel aspect.

oOo

NEPHROPATHIES TUBULO-INTERSTITIELLES CHRONIQUES IDIOPATHIQUES NON FAMILIALES

	Age de début	signe d'alarme	Polyuro-dipsie	Retard st-pond.	anémie	Radio squelet.	T. A. cmHg	Sexe	Evolution
n° 4 HAM.	3ans	énurésie soif	+	-1 DS	+	résorbt. sous pé-riostée du radius	15/7	♂	mort à 6 ans d'oedème aigu pulmonaire
n° 5 PER.	3ans	anorexie Fièvre Soif énurésie	+	-4 DS	+	N	10/7	♀	IR moyenne à 7 ans 1/2
n° 6 PRO.	imprécis 8ans	Soif Polyurie Protéi-nurie.	+	-1 DS 1/2	0		N	♀	IR discrète à 12 ans
n° 7 BOU.	6 ans	Soif Polyurie	+	-4 DS	0	N	N	♂	mort à 15 ans

TABLEAU A'
Principaux signes cliniques

NEPHROPATHIES TUBULO-INTERSTITIELLES CHRONIQUES IDIOPATHIQUES NON FAMILIALES

	pH	CO ₃ H ⁻ mEq/L	CO ₃ H ₂ mEq/L	Cl mEq/L	Na mEq/L	K mEq/L	Ca mg/L	P mg/L	Psas U.B.	Protides g/l	Lipides g/l	Choles- téról g/L	Urée g/l
n° 4 HAM	7,15 7,42	7,3 25	0,55 1,35	116 96	132 138	6 4	74 94	73 80		64 79	6,5	1,90	0,60 4,2
n° 5 PER	7,34	15,60	0,85	109	138	4	97	43	3	72			0,75 0,85
n° 6 PRO							106	53		72			
n° 7 1956 BOU 58 59	7,43 7,38 7,14	20,80 19,80 19,20	1 0,98 1,65	108 110 100	150 142 138	4,6 5,3 4	102 100 105	54 50	7 10	83			1,35 0,40 2,25

TABLEAU B'

Principaux signes biologiques sanguins

NEPHROPATHIES TUBULO-INTERSTITIELLES CHRONIQUES IDIOPATHIQUES NON FAMILIALES

	Diurèse mL/24h	Protéinu- rie g/24h	pH	Urée g/24h	Cl mEq/24h	Na mEq/24	K mEq/24h	Ca mg/kg 24h	P mg/24h	Hématies minute	Leuco- cytes minute	Culot urinaire
n° 4 HAM	500	0,50 à 1	5,5	4,2	2,5	21	20	1	147	133	380	N
n° 5 PER	1500 à 2000	0,17			48	57	23	0,9	65	1584	882	N
n° 6 PRO	1500 à 2000	0,50 à 1	5,1	0,34 à 0,59						120	200	N
n° 7 BOU	2500	0	6					1,4		1100	110	N

TABLEAU C'

Principaux signes biologiques urinaires

NEPHROPATHIES TUBULO-INTERSTITIELLES CHRONIQUES IDIOPATHIQUES NON FAMILIALES

	Clearance de la créatinine endogène ml/mn/1,73m ²	Concentration maxima des urines mOsm/l	Epreuve de Volhard	
			Concentration	Dilution
n° 4 - HAM...	4	367		
n° 5 - PER...	54		1016	1002
n° 6 - PRO...		648		
n° 7 - BOU...	1956 59 1958 47		1010	1001

TABLEAU D'
Résultats des épreuves fonctionnelles

NEPHROPATHIES TUBULO INTERSTITIELLES CHRONIQUES IDIOPATHIQUES NON FAMILIALES

	Radiographies des reins sans préparation.	Urographie Intra-veineuse	Cystographie
n° 4 - HAM....	Reins de petite taille	non faite (I.R.)	non faite (I.R.)
n° 5 - PER....	N	cavités non visibles	Vessie normale Petit reflux droit sans dilatation ure- térale
n° 6 - PRO...	N	N	N
n° 7 - BOU...	N	N	N

TABEAU E'
Principaux signes radiologiques

DISCUSSION DES RAPPORTS ENTRE LES FORMES FAMILIALES ET LES CAS SPORADIQUES

Nous venons de voir que ces deux groupes de maladies présentent de nombreux caractères communs.

Sur le plan clinique, nous avons retrouvé un intervalle libre entre la naissance et les premiers signes qui sont la polyurie et la polydipsie avec trouble de concentration des urines. Puis, après quelques années, le tableau se complète avec l'apparition d'une protéinurie, une anémie et un retard staturo-pondéral fréquents. Enfin l'évolution est grave et se fait vers l'insuffisance rénale globale à brève échéance.

Nos 7 malades ont été examinés à des stades différents de la maladie, trois ayant été hospitalisés au stade terminal (obs. 1 - 4 - 7) deux à un stade de début (obs. 2 - 6) et deux à un stade intermédiaire (obs. 3 - 5).

Cette notion de stades différents d'une même maladie se trouve corroborée par l'étude anatomo-pathologique qui nous montre au début des lésions tubulo-interstitielles nettement prédominantes avec des altérations de quelques glomérules, alors qu'à un stade évolué, les glomérules sont tous très altérés.

Par tous ces caractères, ces observations paraissent très proches de la néphronophthise juvénile familiale décrite par FANCONI. Mais le caractère familial faisant partie de la définition primitive de la maladie, nous n'avons pu faire entrer sans réserve dans ce cadre, quatre de nos observations pour lesquelles l'incidence familiale n'est pas retrouvée. En fait, il pourrait s'agir de cas sporadiques de néphronophthise, maladie autosomique récessive.

De plus, nous avons 2 malades (obs. 5 - 7) qui sont enfants uniques, donc pour lesquels nous ne pouvons juger du caractère fami-

lial. Et 2 autres malades sont issus de fratries de trois et quatre membres (obs. 4 - 6). Il est à noter que certains auteurs ont porté le diagnostic de néphronophthise sur des cas isolés, en pensant à des formes sporadiques de la maladie (1 - 2 - 9)

Quoi qu'il en soit, ce qui est important c'est de savoir reconnaître ce groupe de néphropathies, et de l'isoler des autres néphrites tubulo-interstitielles. Le diagnostic ne conduit malheureusement pas à des sanctions thérapeutiques radicales, mais il permet de porter un pronostic. Il nécessite une biopsie rénale qui montrera des lésions caractéristiques pour un observateur entraîné, distinguant cette maladie des atteintes tubulo-interstitielles observées au cours des pyélonéphrites bactériennes, de l'hypoplasie rénale oligonéphronique, de la cystinose, et de l'oxalose.

Enfin, rappelons que cette affection peut en imposer, chez le garçon, pour un diabète insipide néphrogénique familial, et que par conséquent on ne pourra porter ce dernier diagnostic qu'après biopsie rénale affirmant l'intégrité du parenchyme rénal. La confusion entre ces deux maladies conduirait à des fautes graves dans l'appréciation du pronostic.

CONCLUSION

Nous avons rapporté dans ce travail, sept observations d'une néphrite tubulo-interstitielle chronique idiopathique de l'enfant très remarquablement caractérisée dans ses critères de diagnostic sur le plan clinique, biologique et anatomo-pathologique.

Les principaux signes cliniques en sont le début après un intervalle libre par une polydipsie, l'anémie précoce puis l'évolution en quelques années vers l'insuffisance rénale.

Biologiquement, le trouble de concentration pitressorésistant est longtemps le seul élément notable avant que n'apparaissent la protéinurie et les autres signes témoignant d'une insuffisance rénale malheureusement progressive et inéluctable.

Enfin l'aspect anatomo-pathologique que nous avons décrit avec précision est assez caractéristique pour permettre à lui seul le diagnostic avec le pronostic qu'il comporte.

Ces observations se divisent en deux groupes suivant qu'existe ou non la notion d'un caractère familial. Nous avons trois observations à détermination familiale. Elles présentent tous les caractères de la Néphronophthèse juvénile familiale décrite par FANCONI et qui forme une entité particulière bien individualisée sur les plans clinique, biologique, anatomo-pathologique et génétique.

Pour les quatre autres observations, nous n'avons pas retrouvé de notion familiale. Certes ces cas isolés peuvent répondre à des formes sporadiques de la maladie décrite par FANCONI, mais on ne peut exclure l'hypothèse que ces malades forment un cadre morbide différent. Les éléments rapportés ne peuvent permettre de conclure actuellement. Seuls les documents ultérieurs et notamment des enquêtes étiologiques très précises pourront peut-être permettre d'approcher la solution de ce problème.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur JULIEN MARIE

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur G. CORDIER

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - BOLLETI, M., PASCALE de A., MARIN A.

Contributo alla studio anatomo patologico della nefro-
noftisi giovanile idiopatica
Riv. Anat. Patolo. Onco, 1959, 16, 557.

- 2 - BROBERGER, O., WINBERG, J. ZETTERSTROM, R.

Juvenile nephronophthisis. Part I A genetically deter-
mined nephropathy with hypotonic polyuria and azotemia
Acta Paediat. Uppsala, 1960, 49, 470

- 3 - FANCONI, G., HANHART, E., ALBERTINI, A. UEHLINGER,
A., DOLIVO, G., PRADER, A.

Die familiäre juvenile nephronophthise.
Helv. Paediat. Acta 1951, 6, 1

- 4 - GRUTTNER, R., LENZ, W.

Zur kenntnis und zur differential diagnose der familiären
nephronophthise im kindesalter.
Arch. Kinderheilk, 1957, 155, 271

- 5 - HACKZELL, G., LUNDMARK, G. -

Familial juvenile nephronophthisis.
Acta paediat. Stockholm, 1958, 47, 428

- 6 - HOOFT, C., ROELS, H., HERPOL, J.

A case of Fanconi's familial juvenile nephronophthisis.
Helv. paediat. Acta 1959, 14, 217

- 7 - IVEMARK, B., LJUNGKVIST, A., BARRY, A.

Juvenile nephronophthisis. Part II, A histologic. and
micro angiographic study,
Acta Paediat. Uppsala, 1960, 49, 480

- 8 - KIMMELSTIEL, P. ON JA KIM, BERES, J.A., WELLMANN K.

Chronic pyelonephritis

Am. J. of med. 1961, 4, 589

- 9 - RASZEK, J., WYSZYNSKA T.

Przypadek rodzinnej nefronoftizy.

Paediat. Polska, 1957, 32, 1399

- 10 - ROYER, P., HABIB, R., MATHIEU, H., COURTECUISE V

L'hypoplasie rénale bilatérale avec réduction du nombre et hypertrophie des néphrons chez l'enfant.

Sem. Hop. Paris (Ann. Pediat.) 1962, 38, 753

- 11 - SACERDOTI-FAVINI, F.

La nefronoftisi giovanile idiopatica

Acta Paediat. Lat., 1959, 12, 109

- 12 - SENIOR, B., FRIEDMANN, A.I., BRAUDO, J.L.

Juvenile familial nephropathy with tapeto retinal degeneration.

Amer. J. Ophtal. 1961, 52, 625

- 13 - SYDOW Von G., RANSTROM, S.

Familial juvenile nephronophtisis

Acta Paediat. Uppsala, 1962, 51, 561

